

## 组学新技术在中药毒性研究中的应用进展

李 丁<sup>1</sup>, 王婉莹<sup>2</sup>, 孙 璐<sup>3</sup>, 雷 艳<sup>4</sup>, 孔 娇<sup>5</sup>, 何 涛<sup>6</sup>, 马恺悦<sup>7\*</sup>, 刘传鑫<sup>2\*</sup>

1. 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)药学部, 河南 郑州 450008
2. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南 洛阳 471003
3. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619
4. 山西医科大学第一医院 乳腺科, 山西 太原 030001
5. 浙江大学药学院药物代谢和药物分析研究所, 浙江 杭州 310058
6. 浙江大学药学院药物信息学研究所, 浙江 杭州 310058
7. 北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂, 北京 102600

**摘要:** 整合多组学策略为中药安全性评价开辟了新的研究视角, 单细胞转录组学、蛋白质修饰组学、代谢组学、影像组学等前沿组学技术实现了从分子、细胞、组织到系统乃至整体不同层面揭示中药的毒性效应机制, 帮助识别中药潜在毒性成分并发现特征生物标志物。基于中国知网、PubMed、Web of Science 等权威数据库检索近 10 年与多组学技术和中药安全性评价/毒性研究的相关文献并进行梳理归纳。回顾中药毒性研究现状, 系统阐述并总结各类组学新技术在中药毒性研究中的应用进展, 为推动多组学联合应用作为中药毒性研究新策略提供参考。未来高通量数据处理技术的进步有望推动多组学技术为中药安全性评价体系的完善作出更大贡献。

**关键词:** 组学技术; 多组学策略; 中药; 毒性; 安全性评价; 单细胞转录组学、蛋白质修饰组学、代谢组学、影像组学

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)02-0731-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.02.033

## Application progress on new omics technology in toxicity evaluation of traditional Chinese medicine

LI Ding<sup>1</sup>, WANG Wanying<sup>2</sup>, SUN Lu<sup>3</sup>, LEI Yan<sup>4</sup>, KONG Jiao<sup>5</sup>, HE Tao<sup>6</sup>, MA Kaiyue<sup>7</sup>, LIU Chuanxin<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China
2. Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine, Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, the First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China
3. College of Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China
4. Department of General Breast Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
5. Laboratory of Drug Metabolism and Pharmaceutical Analysis, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China
6. Institute of Pharmacoinformatics, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China
7. Tongrentang Pharmaceutical Factory of Beijing Tongrentang Co., Ltd., Beijing 102600, China

**Abstract:** The integration of multi-omics strategies has opened up a new research perspective for the safety evaluation of traditional Chinese medicine. Cutting-edge omics technologies such as single-cell transcriptomics, protein modification omics, metabolomics and

收稿日期: 2024-09-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204938)

作者简介: 李 丁, 女, 博士, 主管药师, 研究方向为药理学。E-mail: ld\_sunshine@163.com

\*通信作者: 马恺悦, 女, 博士, 研究方向为质量控制。E-mail: makaiyuett@126.com

刘传鑫, 男, 博士, 主管药师, 硕士生导师, 从事体质毒理学与个体化药学监护研究。E-mail: 15222003775@163.com

imaging omics have realized the mechanism of toxic effects of traditional Chinese medicine (TCM) from different levels of molecules, cells, tissues, systems and even the whole, helping to identify potential toxic components of TCM and discover characteristic biomarkers. Based on CNKI, PubMed, Web of Science and other authoritative databases, literature related to multi-omics technology and TCM safety evaluation/toxicity studies in the past 10 years was searched and summarized. This paper reviewed the status of toxicity research of TCM, systematically expounded and summarized the application progress of various new omics technologies in toxicity research of TCM, and provided reference for promoting the combined application of multi-omics as a new strategy for toxicity research of traditional Chinese medicine. In the future, the progress of high-throughput data processing technology is expected to promote multi-omics technology to make greater contributions to the improvement of traditional Chinese medicine safety evaluation system.

**Key words:** omics technology; multi-omics strategy; traditional Chinese medicine; toxicity; safety evaluation; single-cell transcriptomics; protein modification omics; metabolomics; imaging omics

药物的毒性研究在现代医学中至关重要,是确保药物安全性和有效性的关键环节,不论是对毒性药物进行解毒剂开发还是常规药物的临床转化,都必须对药物的毒性效应和毒理机制进行研究。中药及复方具有多成分、多作用靶点的特点,其药理作用机制往往较为复杂,使得其临床效果和毒性研究面临一定困难。现有的毒理学评估方法在解析具体分子机制方面存在局限,精确度和客观性有待提升,而药物安全性问题已成为中药现代化、国际化过程中亟需跨越的关键障碍。基因组学、代谢组学、蛋白组学、系统生物学和数字化信息技术持续发展,催生了一系列毒性评价新技术,如单细胞转录组学、蛋白质修饰组学和空间代谢组学等,可能为中药毒性及解毒作用研究提供更有效的模式。组学新技术深度融合高通量技术,基于大量生物数据,不仅可从不同层面及整体观角度揭示给药后分子水平的复杂动态变化,助力识别中药毒性生物标志物,全面深入探索中药成分的毒理机制,同时也为构建中药毒性预测模型提供有力支持,推动中药潜在毒性的鉴别进程,有效把控药物风险,保障临床用药安全。考虑到药物毒性机制的复杂性,尤其是急性毒性机制更是“牵一发而动全身”,本文综述了组学新技术在中药毒性研究中的应用进展,以期为中药毒性研究策略的创新发展和未来多组学技术的协同应用提供参考。

## 1 单细胞转录组学

单细胞转录组学是指在细胞的水平上,从整体角度观察生理或病理状态下的基因表达情况,从而解释细胞的生物学行为<sup>[1]</sup>。目前较为常用的单细胞转录组测序(single cell RNA sequence, scRNA-seq)技术是在 2009 年由 Tang 等<sup>[2]</sup>首次提出的。经过近 10 年的发展,单细胞转录组学也产生了很多新的技术,如以单细胞标记反转录测序(single-cell tagged

reverse transcription sequencing, STRT-seq)、细胞表达线性扩增和测序(cell expression by linear amplification and sequencing, CEL-seq)、大规模并行 RNA 单细胞测序(massively parallel RNA single-cell sequencing, MARS-seq)为代表的基于标签的(tag-based)方法,和以 RNA 转录本 5'端转换机制(switching mechanism at 5' end of the RNA transcript sequencing, SMART-Seq)/RNA 转录本 5'端转换机制 2 (switching mechanism at the 5' end of the RNA transcript sequencing 2, SMART-seq2)为代表的全转录本(full-length)方法等<sup>[3]</sup>。单细胞转录组学技术在中医药毒理研究领域应用广泛,表明其在深入解析中药复杂分子机制中的独特价值。Guan 等<sup>[4]</sup>采用单细胞测序和转录组学分析方法,重点探讨人参和三七皂苷联合使用对脑梗死后神经炎症损伤的影响,结果表明人参皂苷与三七皂苷衍生物可能通过靶向调节丝裂原活化蛋白激酶 14 (mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)的表达来减轻神经炎症损伤,促进神经修复。在中药肝毒性研究中,黄超文等<sup>[5]</sup>以 L02 肝细胞为媒介,基于转录组学探讨何首乌不同炮制品的肝细胞毒性作用机制,发现与生首乌组相比,制首乌组有 3 788 个基因上调、3 515 个基因下调,推测何首乌经炮制加工后可能通过抑制细胞自噬途径来减轻对肝细胞的损伤,揭示了缓解何首乌肝毒性的新靶点。在生殖毒性研究领域,管斯琪等<sup>[6]</sup>借助 RNA-seq 技术,对 C57 小鼠睾丸组织进行转录组测序,研究雷公藤多苷对小鼠生殖毒性的机制,结果表明小鼠经雷公多苷干预 4 周后有 7 821 个基因表达上调,而 7 742 个基因表达水平下降,表明雷公多苷对精子生成过程造成了多途径的广泛影响,其中细胞增殖与凋亡相关途径处于中心环节。郑登勇等<sup>[7]</sup>使用 HK-2 细胞系研究益肾降浊汤缓解环孢素 A 造成的肾脏损伤的潜在

机制,造模给药后进行转录组学检测,结果显示益肾降浊汤可能通过大幅度上调集落刺激因子 2 (colony-stimulating factor 2, *Csf2*)与上皮调节素 (epiregulin, *EREG*)基因表达水平,同时抑制雌激素磺基转移酶 (estrogen sulfotransferase, *Sult1E1*)基因表达,实现多途径调节细胞活力,促进损伤肾脏细胞的修复。Liu 等<sup>[8]</sup>用 RNA-Seq 技术评估了金银花在脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠模型中的预防作用,研究结果显示,金银花中的差异表达基因显著性富集于与免疫应答、炎症信号通路和白细胞介素-17 (interleukin-17, *IL-17*)信号通路,且 qRT-PCR 分析结果显示参与 *IL-17* 信号传导途径的 CXC 基序趋化因子配体 2 (C-X-C motif chemokine ligand 2, *CXCL2*)、核因子  $\kappa$ B 抑制因子  $\alpha$  (nuclear factor kappa B inhibitor alpha, *NF $\kappa$ B1 $\alpha$* )、 $\gamma$  干扰素 (interferon gamma, *IFNG*)、*IL-6*、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, *MMP9*) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 3 (TNF alpha induced protein 3, *TNFAIP3*) 等因子的表达显著降低,明确了金银花预防急性肺损伤的潜在靶点。单细胞转录组学技术为阐明中药在多种细胞类型中的毒-效机制提供新的契机,使剖析中药成分在不同细胞背景下的作用模式成为可能。

## 2 蛋白质修饰组学

蛋白质修饰组学又称修饰化的蛋白质组学,是一个系统研究蛋白质修饰的领域,旨在全面探索蛋白质修饰的类型、位置及其调控机制。蛋白质的修饰能够通过各种化学反应改变其结构和功能,包括磷酸化、乙酰化、甲基化等。自 1964 年甲基化、乙酰化等修饰发现以来,经过不断地探索,1994 年 Marc Wilkins 首次提出了蛋白质组学的概念,这代表着蛋白质修饰也进入了组学时代<sup>[9-11]</sup>。蛋白质修饰组学通过高效鉴定特异性表达差异蛋白,确定毒性标志物,阐明分子毒理机制。例如, Couto-Santos 等<sup>[12]</sup>采用磷酸化蛋白组学研究砷对大鼠附睾精子的毒性机制,通过磷酸化蛋白质组学鉴定了 26 种蛋白质,研究发现青春期前接触砷对精子质量和男性生育能力有害,改变了精子磷蛋白谱,体现了磷酸化蛋白质组学在生殖毒性机制研究方面潜力。此外, Xu 等<sup>[13]</sup>借助磷酸化蛋白质组学技术鉴定了与前列腺癌增殖和转移相关的重要生物标志物,通过对用 2 种蜘蛛肽毒素 HNTX-III、JZTX-I 处理的细胞进行基于同位素标记相对和绝对定量技术

(isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ) 的定量磷酸化蛋白质组学分析发现,与对照组相比,2 个蜘蛛肽毒素处理组共鉴定出 554 个独特的磷酸化蛋白质和 1 779 个不同的磷酸化蛋白质,其中分别鉴定了 55 个和 36 个磷酸化蛋白质为差异表达蛋白质;基于定量磷酸化蛋白质组学数据的多种生物信息学分析表明,差异表达的磷酸化蛋白质和肽与前列腺肿瘤的迁移和侵袭显著相关,表明差异表达的磷酸化蛋白在肿瘤相关的生理和病理过程中起着重要作用。

修饰化的蛋白质组学在中医药毒性研究领域也发挥着不可替代的作用, Huang 等<sup>[14]</sup>应用磷酸化蛋白质组学和时间分辨荧光共振能量转移 (time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET) 分析技术探索雷公藤甲素 (triptolide, TP) 对非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的治疗机制,发现 TP 可作为一种潜在的变构腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 激动剂,可增加 Thr172 残基的磷酸化,同时 AMPK 的激活进一步促进乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1) 磷酸化,脂肪酸氧化程度加深,减少肝脏脂肪生成,从而缓解 NAFLD。毕成等<sup>[15]</sup>基于此技术研究华蟾毒配基抑制组蛋白乙酰化诱导肝癌细胞死亡的机制。Huang 等<sup>[16]</sup>通过磷酸化蛋白质组学首次证明了 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid, NMDA) 受体介导的兴奋性毒性作用是葛根素毒性的关键信号通路,采用串联质谱定量磷酸化蛋白质组学方法研究葛根素中毒后不同时间点小鼠不同脑区蛋白质磷酸化的变化,共发现 17 877 个独特的磷酸化位点被定量并定位到 4 170 个脑蛋白,表明葛根素中毒主要影响海马蛋白质磷酸化水平,显著影响神经递质突触通路,展现了磷酸化蛋白质组学在脑区毒性机制研究方面潜力。

## 3 空间蛋白组学

空间蛋白质组学是指通过分析空间中的细胞类型信息与蛋白质组数据,深入了解组织空间微环境并发现更精准的生物标志物和新的功能机制,被 *Nature* 评为 2022 年度值得关注的 7 大技术,可应用于获取疾病关键靶点与生物标志物、肿瘤异质性与发展过程、空间蛋白组图谱研究等方面,在中医药及毒性研究领域也颇有应用前景<sup>[17-20]</sup>。

Greve 等<sup>[21]</sup>对阿尔茨海默病大脑斑块周围蛋白进行空间蛋白质组学分析,揭示了疾病相关小胶质细胞蛋白表达失调和臭氧暴露增加致病分子水平的微环境特异性特征,研究发现 5xFAD 小鼠表现出对臭氧增强的肺细胞和体液免疫反应,循环核 DNA 结合蛋白高迁移率组盒 1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 是表达上调的因子之一,表明双向肺-脑轴调节中枢和外周阿尔茨海默病免疫反应,这种相互作用可能是阿尔茨海默病潜在的治疗新靶点。此外,解吸电喷雾电离质谱成像技术 (desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging techniques, DESI-MSI) 作为空间蛋白质组学研究的关键技术之一,为生物组织中蛋白质空间分布的非标记性绘图提供了强有力的工具<sup>[22]</sup>。Tan 等<sup>[23]</sup>首次将高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 与 DESI-MSI 相结合,快速准确地鉴定并可视化了“高效剧毒”藏药黑附子经未加热的青稞酒和诃子汤分别炮制后生物碱的成分变化,为中药炮制品毒性成分的分离鉴定和民族药炮制机制研究提供了新的思路。

#### 4 空间代谢组学

空间代谢组学是一种新兴组学技术,将质谱成像与代谢组学技术相结合,一方面利用代谢组学技术对区域内的内源性小分子物质和药物及其代谢物差异性成分进行深度挖掘与生物信息学分析,另一方面通过质谱成像技术提供代谢物在样本复杂的空间结构背景下、在组织整体或微区的精确分布、在不破坏待测样本结构的前提下,揭示各类物质含量变化的潜在机制,并通过保留待测化合物在组织中的空间分布信息从而将待测化合物及其生物组织解剖特征和生物学功能相关联<sup>[24]</sup>。空间代谢组学通过构建“给药分子结构/药源性分子结构-含量变化-空间分布-代谢通路”互作网络,更为精准、科学地解析药源性成分及在生物体内对不良反应或疾病的调控机制,为寻找药源性成分的毒效靶点、治疗靶点和作用机制提供新思路<sup>[25-26]</sup>。目前,以基质辅助激光解吸电离质谱成像 (matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging, MALDI-MSI) 在空间代谢组学中的应用最为广泛<sup>[27]</sup>。Wang 等<sup>[28]</sup>采用基于激光消融电喷雾电离质谱成像技术和空气动力辅助解吸电喷雾离子化质谱成像技术 (airflow-assisted desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging,

AFADESI-MSI) 的空间代谢组学方法,研究马兜铃酸 I 对大鼠肾毒性的作用机制,研究筛选出 38 个差异代谢物,涉及尿素循环、精氨酸-肌酸酐等代谢通路,通过可视化差异代谢物在大鼠组织内的空间分布情况,发现上述差异代谢物主要分布在大鼠组织形态改变的病理病变区域,更有利于筛选与马兜铃酸 I 肾脏毒性密切相关的原位生物标志物,揭示了空间代谢组学在研究药源性肾毒性的潜力。Li 等<sup>[29]</sup>借助空间代谢组学研究了鱼藤酮处理的小菜蛾的代谢表达水平和空间分布,探讨鱼藤酮对小菜蛾的毒性机制,结果表明鱼藤酮可以显著破坏小菜蛾细胞膜上的甘油磷脂,抑制脂肪酸生物合成,消耗甘油二酯促进脂肪氧化,表明鱼藤酮对小菜蛾的高毒性可能是由于对产生能量和氨基酸合成的负面影响,以及对细胞膜的破坏作用,为药源性的全身性毒性研究提供新思路。Hassan 等<sup>[30]</sup>采用 MALDI-MSI 和 LC-MS/MS 分别测定小鼠、大鼠和人类肝组织和血液中无效胆汁酸浓度的时间进程,通过组织病理学、免疫组织化学和临床化学分析对乙酰氨基酚诱导的肝损伤,研究发现虽然对乙酰氨基酚可以引起小鼠血胆屏障的破坏,但并不会按这种机制对大鼠产生毒性,表明其通过不同的机制导致大鼠细胞死亡,且氧化应激和血胆屏障的破坏只在小鼠中出现,由于患者和小鼠的体内累积过程更为相似,因此研究表明小鼠相比大鼠更适合研究对乙酰氨基酚的临床肝毒性,反映空间代谢组学在未来中药毒理模型筛选中的巨大潜力。

#### 5 酚组学

酚组学是研究生物体内小分子酚类物质时空分布、功能及其代谢调控的一门科学,由北京中医药大学中药学院黄建梅课题组依据代谢组学的原理和思路首次提出并进行相关研究。通过生理及不同病理状态下小分子酚的代谢及其代谢调控的比较,了解小分子酚的功能,识别关键的小分子酚标志物,从而揭示小分子酚在生命体中的重要作用<sup>[31]</sup>。该课题组提出天然小分子酚 (natural small-molecule phenols, NSMPs) 的概念,发现在人及一些动物体内的 NSMPs 来源有 2 种,一种是存在于苯丙氨酸及酪氨酸代谢通路中,主要由儿茶酚胺类神经递质产生的内源性小分子酚 (endogenous small molecule phenols, ESMPs); 另一种则是外源性的小分子酚类代谢物,可从食物中直接吸收或被转运至体内。进一步通过 NSMPs 共通的药理学活性发现 ESMPs 与

神经系统及精神类疾病之间存在联系。目前有研究表明多种 ESMPs 如 3,4-二羟基苯基甘油醛 (3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde, DOPEGAL) 和 3,4-二羟基苯乙醛 (3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde, DOPAL) 等具有神经毒性, 而有些 ESMPs 如 3-羟基丁酸 (3-hydroxybutyric acid, 3-HBA)、羟基苄醇 (hydroxybenzyl alcohol, HBA)、3,4-二羟基苯甲酸 (3,4-dihydroxybenzoic acid, 3,4-DHBA)、3-羟基苯乙酸 (3-hydroxyphenylacetic acid, 3-HPAA) 和酪氨酸 (tyrosine, TYR) 等具有神经元保护作用。丹参的有效成分中包括多种小分子酚类物质, 常被用于治疗胃肠道及心血管类疾病, Zeng 等<sup>[32]</sup>利用超高效液相色谱-三重四极杆质谱 (ultra-performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry, UPLC-TQ-MS) 和高效液相色谱-蒸发光散射检测器 (high performance liquid chromatography-evaporative light scattering detector, HPLC-ELSD) 测定不同生长期丹参根、茎、叶中的主要化学成分的组成与含量, 揭示丹参中酚类化合物的时空分布情况。Shahzadi 等<sup>[33]</sup>总结了丹酚酸 B (salvianolic acid, SAB) 在不同肿瘤细胞系和动物模型中诱导肿瘤细胞毒性的关键代谢通路, 发现 SAB 主要靶向 MAPK、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 等信号通路, 发挥抗肿瘤活性。通过酚组学对原儿茶酸、丹参酮类、丹酚酸类、咖啡酸等酚类化合物吸收、分布、代谢、消除和毒性的研究, 有助于更加全面准确地评估酚类化合物及其含量与丹参药效/毒性的关系<sup>[34-35]</sup>。当前酚组学作为一个新兴领域, 在中药安全性评价研究中的应用较少, 本文整理并明确了酚组学的概念, 期望并鼓励更多学者投身于该领域开展更深入的探索与研究, 推动酚组学技术在传统中药毒性研究中的应用进程。

## 6 离子组学

离子组指有机体内包括所有的矿质元素和痕量元素在内的离子的总和, 代表了从细胞水平到整个有机体系的无机成分。离子组学的概念由 Haraguchi 于 2002 年提出, 是利用电感耦合等离子体质谱 (inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS) 等高通量元素分析仪器作为分析手段, 结合生物信息学和功能基因组学等技术, 分析样本内各种离子的含量、分布、转运及代谢规律的一门科学。

目前主要分为植物离子组学、动物离子组学、疾病离子组学、环境离子组学。离子组学的分析手段也较为多样化, Punshon 等<sup>[36]</sup>利用 X 射线荧光显微镜的离子组学方法探究拟南芥的基因鉴定和筛选。Su 等<sup>[37]</sup>利用傅里变换叶红外光谱分析, 探究多根草在 Cd 胁迫下的亚细胞分布、Cd 积累以及代谢活动的变化。应用 ICP-MS 技术监测 Cd 胁迫下向日葵的生长以及元素浓度的变化, Cd 剂量的增加会引起 Cu、Zn 的稳态失衡<sup>[38]</sup>。Stich 等<sup>[39]</sup>使用电感耦合等离子体发射光谱法鉴定了 12 种矿物元素之间显著的基因型差异。此外, 离子组学也能够反映植株不同部位间的关系<sup>[40]</sup>。曾晋等<sup>[41]</sup>以湖南省临武县 9 种主栽水稻品种为研究对象进行 As 胁迫处理, 采用 ICP-MS 分析技术研究水稻幼苗茎叶和根部组织中离子组 (P、K、Mg、Ca、Mn、Fe、Cu、Zn、As、Cr、Co、Cd、Ba、Pb 和 Sr) 响应不同 As 浓度胁迫的变化特征, 进一步借助多元统计分析探明各组织离子组变化与 As 积累之间的关联。结果表明水稻中 As 的吸收和转运受多种元素影响, 植物在感知 As 胁迫时, 也可以调节特定转录因子, 并激活多种转运蛋白来转运和解毒。将离子组学多样的分析手段应用于中药毒性研究, 不仅能对中药材内元素的变化实现精准检测, 揭示中药成分在复杂环境压力下的稳定性和生物利用度, 还为中药材的质量控制与风险把控提供数据支持, 对如今环境污染背景下中药的安全性评估意义重大。

## 7 金属组学

金属组学以生物体系中所有金属和类金属元素为研究对象, 是系统分析生物体与生态系统中金属元素含量、时空分布、物化结构与特性的学科, 重点关注金属在生物过程中与机体的相互作用和功能联系, 已衍生出定性金属组学、定量金属组学、单细胞/单颗粒金属组学、比较金属组学等多个分支<sup>[42]</sup>。金属组学凭借其广泛的天然样本来源和对各类样本的适用性, 其应用已经涵盖病理探究、诊断与治疗策略研究、药物开发等众多领域。Aschner 等<sup>[43]</sup>选择表达哺乳动物同源基因 (如金属离子转运基因) 的秀丽隐杆线虫作为模型, 分别利用传感荧光团技术、同步辐射 X 射线荧光技术和 ICP-MS 对线虫体内锌、铁、汞等金属进行成像, 明确金属在线虫体内的含量与空间分布, 为深入了解其毒性和毒理学机制提供重要支持。Stanton 等<sup>[44]</sup>的研究着眼于金属组学与代谢组、微生物组等其他组学的联

系, 在自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 背景下, 从宏观角度系统归纳金属组学如何影响体内其他“组”, 旨在探究更全面透彻的 ASD 病理机制; 未来利用靶向金属补充或靶向金属调节蛋白递送恢复金属稳态, 进而通过组间相互作用解决由微生物组、代谢组、蛋白组失衡产生的问题, 可能为开发 ASD 的干预措施提供新的思路。Jia 等<sup>[45]</sup>基于气相色谱-质谱联用 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 和 ICP-MS 的代谢组学技术, 结合金属组学综合分析, 探究骨疏丹对糖皮质激素诱导的骨质疏松 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) 的潜在保护机制, 发现了 17 种与 GIOP 相关的潜在生物标志物, 且给药后小鼠体内微量金属元素含量回升, 为骨疏丹抗 GIOP 的作用机制研究提供了参考和分析依据。基于金属组学的多组学技术和多变量分析方法反映了中药的系统调控机制, 是评价中药本质和毒性效应的重要工具。

## 8 微生物组学

近年来, 微生物组学领域研究的快速进步受到了学者们的广泛关注, 越来越多研究者开始探索微生物组学与代谢组学相结合的研究方法, 通过对物种、遗传和代谢产物等多个层面进行综合分析, 不仅可以得到微生物群落结构差异、微生物代谢变化、宿主代谢变化的相关信息, 还可以对微生物群落结构差异和代谢变化对宿主代谢活动的影响等多个维度进行研究, 全面解析微生物-代谢物-宿主之间的相互作用机制, 为揭示肠道微生物对宿主生理和病理状态的影响提供了新的视角。Zhao 等<sup>[46]</sup>基于 UPLC-QTOF-MS 技术进行代谢组学研究, 结合微生物组, 深入探讨 TP 诱导睾丸损伤的毒性机制, 发现 TP 处理改变肠道微生物群组成, 从而破坏肠道微生物群中的多胺代谢稳态, 同时睾丸内多胺的生物合成和摄取受到抑制, 参与精胺代谢的化合物显著减少, 造成精胺缺乏, 最终导致睾丸功能障碍。Meng 等<sup>[47]</sup>联合采用 16S rRNA 测序、质子核磁共振 (<sup>1</sup>H-NMR) 代谢组学和流式细胞术检测微生物谱、代谢谱和免疫谱, 论证黄连水提取物通过增加厚壁菌门和拟杆菌门等有益细菌数量, 恢复肠道微生物群平衡, 促进抗炎代谢物产生, 双向调节 T 细胞生成, 增强免疫稳态, 调节肠道微生物-代谢-免疫轴达到减轻脓毒症的效果。目前, 微生物组学在中药毒/效研究中的应用还处于初级阶段, 利用微生物组学及代谢组学的联合分析, 可以对中药影响肠道菌

群的多个方向进行深层次研究, 如病理机制研究、生物标志物研究、药理药效研究、营养、运动与健康等, 加快中药毒性评价体系的完善。

## 9 影像组学

影像组学作为一种新型的组学, 最早在 2012 年由荷兰学者 Lambin 首次提出, 原本是指从医学影像中提取、分析大量形状、强度和纹理的高级定量影像特征, 从而对疾病进行诊疗<sup>[48]</sup>。影像组学通过与统计学、模型建立和基于滤波的特征提取技术等各类数据、算法结合并实现了基于数据的图像分析, 将计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、正电子发射计算机断层扫描 (positron emission computed tomography, PET)、病理切片和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等医学影像转化为可量化分析的数据<sup>[49]</sup>。

目前, 影像组学在临床上主要通过构建相关模型, 用于疾病的早期诊断或预测潜在的药源性毒性, 实现治未病和前瞻性调整用药方案。Hassaninejad 等<sup>[50]</sup>基于 CT 和 MRI 的影像组学建立了针对前列腺癌放疗患者直肠毒性的预测模型, 研究采用 70 例经病理证实的前列腺癌患者进行了这项前瞻性试验, 其直肠壁 CT 和 MRI 图像基于形状和纹理特征提取一阶数据, 借助最小绝对收缩选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 进行特征选择, 选择随机森林 (random forest, RF)、决策树 (decision tree, DT) 和 Logit 模型 (logit model, LM) 等分类器创建基于单独或组合的放射性、剂量学和临床数据的模型, 结果显示所建立的毒性预测模型的准确率为 77.75%, 特异性为 82.15%, 表现出较好的直肠毒性预测能力。Mei 等<sup>[51]</sup>和 Shin 等<sup>[52]</sup>基于参数化 MRI 评估马兜铃酸诱导的急性期肾脏微结构和功能改变, 通过分析定量 MRI 参数松弛时间 (T2) 和表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 在马兜铃酸处理后的变化趋势, 发现 T2 与目前基于血液的标准诊断指标相比, 能够更早地检测到马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN), 提示 T2 可能是评估 AAN 急性期肾损伤的有力指标, 论证了参数化 MRI 有助于大鼠模型中 AA 诱导的肾毒性的早期检测。参数化 MRI 作为影像组学分析的关键技术之一, 研究中重点关注的指标 T2 与 ADC 实质上也是影像组学特征的一部分, 这些定量影像组学特征与组织水肿、缺氧、炎症浸润等组织学损伤的相关性表明影像组

学在中药潜在毒性评估与监测中的巨大应用潜力,随着相关疾病特征广泛全面的分析提取,影像组学有望成为中药安全性评价与精准医疗的推动力量。

## 10 拉曼组学

拉曼光谱最早由拉曼和克里希南提出,通过探测材料中分子的非弹性散射来进行光谱分析<sup>[53]</sup>。拉曼组学是拉曼光谱与机器学习算法的结合作为一种新兴的组学技术。可以揭示生物分子的生化特征与各种代谢产物相对应,包括氨基酸、磷脂、糖、类固醇、脂肪酸和脂质、羧酸等<sup>[54]</sup>。

拉曼光谱技术在中药领域早已有所应用,廖晴<sup>[55]</sup>使用拉曼光谱技术观察雄黄炮制前后化学组成变化情况及其毒/效关系。王玉田等<sup>[56]</sup>基于傅里叶变换红外光谱学、傅里叶变换拉曼光谱分析脱毒繁育和硫磺熏制祁菊花的药用成分和光谱表征。胡淑荣等<sup>[57]</sup>应用拉曼光谱实现对中药赭曲霉毒素 A 的快速检测。Kong 等<sup>[58]</sup>运用拉曼组学对大鼠口服黄芩皂苷后代谢物进行分析。拉曼组学能实现代谢产物定性和定量、底物代谢和互作表征、细胞种类和状态鉴定,在中药毒理研究方面前景广阔。此外,拉曼组学在非中药领域的毒理学研究中的应用也提供了宝贵的参考与启示。Liu 等<sup>[59]</sup>采用共聚焦拉曼光谱组学检测急性和慢性镉处理下睾丸的生物分子组成和变化,发现随着镉暴露时间的不同,线粒体、核酸蛋白质、脂质和胆固醇相关的特异性拉曼位移亦有所区别,相关生化指标、病理改变、睾酮合成相关蛋白表达均发生改变,且与拉曼光谱信息一致,探究了 Cd 致急性和慢性中毒的生殖毒性,拓宽了药源性繁殖毒性的研究思路。Shamsi 等<sup>[60]</sup>借助拉曼组学评估了环氧石墨烯对斑马鱼胚胎发育的毒性,通过记录不同环氧石墨烯化合物样品(0~100 μg/mL)对斑马鱼胚胎受精后 96 h 以内的发育阶段的毒理学评估,包括存活率、孵化率和心率以及形态学变化等,发现环氧石墨烯化合物毒性与其浓度和暴露时间等有关,展现出拉曼组学在研究药源性胚胎发育阶段毒性作用的良好应用前景,并为中药毒性成分的剂量-反应关系研究提供了新的研究视角。

## 11 结语与展望

本文系统整合了单细胞转录组学、蛋白质修饰组学、空间蛋白组学、空间代谢组学、拉曼组学、影像组学等前沿组学技术在中药毒性研究中的应用情况,指出组学新技术的应用为明确传统中药的

毒理效应,解析中药毒性分子机制构建了覆盖分子、细胞乃至整体层面的多维度研究框架,联合高通量、高灵敏度的数据捕捉与分析技术,主要通过提供细胞表达异质性及全面化学信息、鉴定筛选生物毒性标志物、明确中药毒效/治疗靶点、构建毒性预测模型、增加多样化分析手段等方面显著推进中药毒性领域研究进程(图 1)。此外,本文梳理并明确了酚组学这一发展中组学的概念,并基于人体这一有机整体,从宏观层面出发尝试探讨金属组学、微生物组学、代谢组学等多组学间的交互作用。未来充分应用组学新技术,以体内复杂的通路和网络联系为线索,对多组学数据进行整合,有望实现高效详尽地分析中药众多复杂成分,探索中药多成分体系,阐明分子机制与表型的联系;助力跨尺度研究,帮助研究者系统全面地理解中药毒效成分之间如何相互作用,如何影响生物系统的各个层面,契合中药多组分、多途径、多靶点的治疗思路;优化中药复方,明确不同中药成分的协同/拮抗作用,优化中药复方配比,最大程度减小毒副作用,实现疗效最大化;推动临床精准医疗,多组学技术基于个体遗传、代谢等特征揭示个体差异,对兼有毒性与疗效的中药进行剂量个体化调整,把控药物风险。

本课题组长期聚焦中药安全性评价研究,将新兴组学技术融合中医基础理论体系,以“辨体-辨病-辨证”模式和“中药药性理论”为指导,原创提出体质毒理学新理论<sup>[61]</sup>、毒理证据链新方法<sup>[62-64]</sup>和“量-权-证”网络毒理学新技术<sup>[65]</sup>。体质毒理学创新回归中医药理论指导,关注中药引起毒性最根本的也是常被忽视的因素——体质用药禁忌。以“辨体论忌”为核心,结合辨病、辨证进行临床和基础研究,辨别机体对中药毒性的耐受及禁忌(体质禁忌)-辨别疾病状态下用药禁忌(疾病禁忌)-辨别不同证候下中药毒性机制(证候禁忌),获取一线临床不良反应表征信息,制定控毒策略;与时俱进的毒理证据链新方法不断扩充其概念内涵,糅合磷酸化蛋白组、微生物组学、拉曼组学等多层次解析中药八角莲诱发机体多脏器损伤的动态传递关系,并且对获取的数据进行客观证据评级;“量-权-证”网络毒理学突破中药成分含量网络的局限性,表征不同中药作用于不同疾病的特殊性和差异性,与传统方法相比优势显著。以中药八角莲研究为例的多尺度多模块中药安全性“理-技-方”评估体系构建,初步解构了中药“证-量-毒”(辨证论治-定量研究-毒性

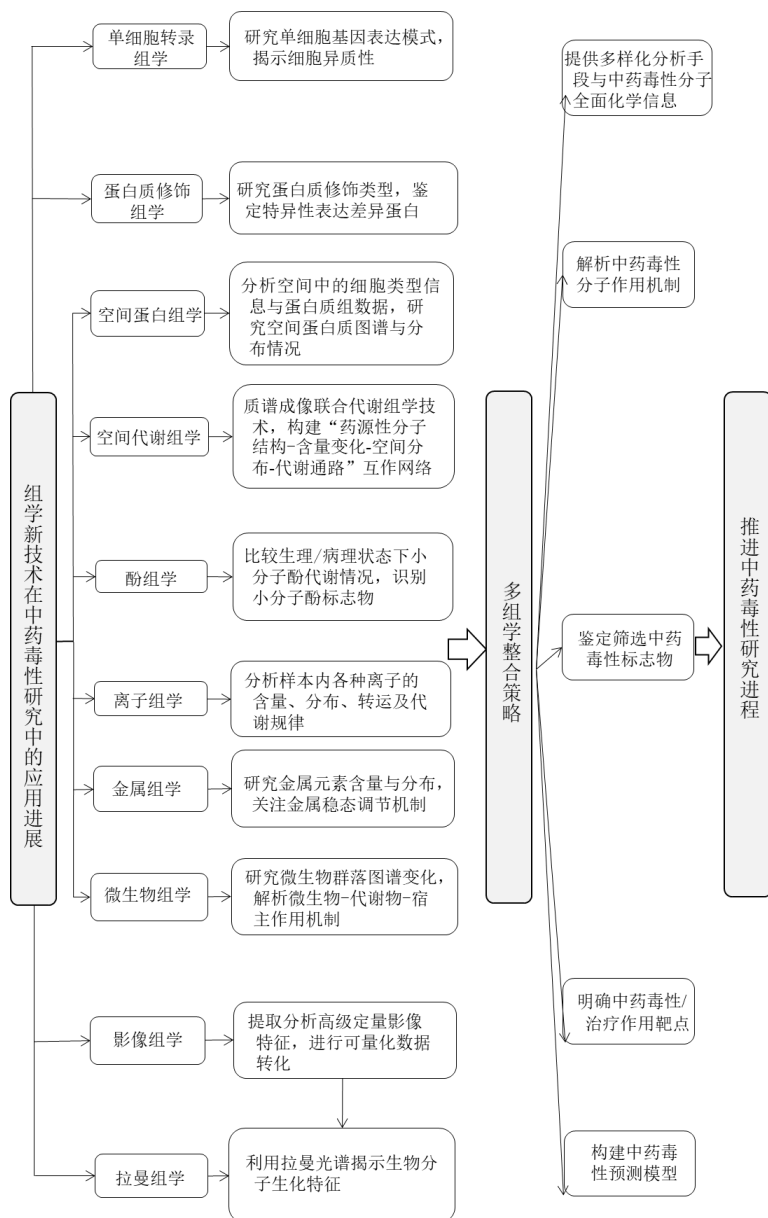


图1 组学新技术在中药毒性研究中的应用

Fig. 1 Application of new omics technology in toxicity study of traditional Chinese medicine

效应)的研究模式,围绕医学、法学、刑侦学搭建客观证据评级体系,为中药毒性研究提供范式。其中高通量的精细多时空组学技术已经打开了在分子网络、细胞机制、体质基因多态性等多尺度研究复杂中药体系的大门,研究趋势有望向中药自身及配伍的毒-效协同作用、中医证候-药物疗程-毒性效应、中医体质-基因观测-精准用药转化,进一步结合数智赋能新技术实现毒性反应系统预测、早期发现、有效干预,减少及避免中药不良反应,促进其转向新药研发的可利方向。

尽管组学新技术展现了广阔的应用前景,但目

前在中药毒性研究中仍需面临一定的挑战和不足。最值得关注的是,面对庞大且复杂的数据量,如何高效、快速整合并解析多组学数据一直是一个巨大挑战。此外,组学实验中产生的高通量数据通常依赖于高性能的外部处理设备以及繁杂精准的算法,高成本、对专业素养的高要求以及数据集转化缺乏统一标准、规范化、规模化困难均限制了组学技术在中药毒/效研究中的临床转化。未来组学技术研究应重点关注创新算法和计算框架开发,利用机器学习与人工智能建立统一的数据标准和数据库,以便高效整合不同组学数据并促进数据共享与利用,提高多组



学数据集成分析的质量和结果可信度。开发优化可扩展的数据处理设备, 精简数据处理流程, 降低研究实施难度。此外, 酚组学、离子组学、金属组学和微生物组学等组学技术目前在中药毒性研究中的应用转化仍较少, 需要引起更多研究者的关注与思考, 拓展组学新技术在中药毒性研究中的广度与深度。随着人工智能、机器学习等先进技术的引入, 相信组学新技术尤其是整合多组学策略将为中药安全性评价提供更高效、更有力的支持, 推动中药毒性研究纵深发展, 同时与现代医学各类新兴技术结合, 助力传统中药的现代化与国际化进程。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Song Y L, Xu X, Wang W, et al. Single cell transcriptomics: Moving towards multi-omics [J]. *Analyst*, 2019, 144(10): 3172-3189.
- [2] Tang F C, Barbacioru C, Wang Y Z, et al. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell [J]. *Nat Methods*, 2009, 6(5): 377-382.
- [3] Aldridge S, Teichmann S A. Single cell transcriptomics comes of age [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4307.
- [4] Guan H X, Yang X T, Yang M F, et al. Targeting MAPK14 in microglial cells: Neuroimmune implications of *Panax ginseng* in post-stroke inflammation [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024: rgae067.
- [5] 黄超文, 刘艳娟, 王璐, 等. 基于转录组学探讨何首乌不同炮制品的肝细胞毒性作用机制 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(6): 1028-1034.
- [6] 管斯琪, 何军琴, 王景尚, 等. 雷公藤多苷对小鼠生殖毒性机制的转录组学研究 [J]. *中国性科学*, 2021, 30(11): 1-5.
- [7] 郑登勇, 阮杏林, 王建挺, 等. 基于转录组学探讨益肾降浊汤对环孢素 A 肾毒性的作用及机制 [J]. *中医药通报*, 2021, 20(2): 66-72.
- [8] Liu C, Yin Z G, Feng T T, et al. An integrated network pharmacology and RNA-Seq approach for exploring the preventive effect of *Lonicerae Japonicae Flos* on LPS-induced acute lung injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113364.
- [9] 魏东阳. 蛋白质组学及其应用研究 [J]. *现代商贸工业*, 2019, 40(16): 79-81.
- [10] Murray K. The occurrence of epsilon-*n*-methyl lysine in histones [J]. *Biochemistry*, 1964, 3: 10-15.
- [11] Allfrey V G, Faulkner R, Mirsky A E. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1964, 51(5): 786-794.
- [12] Couto-Santos F, Viana A G A, Souza A C F, et al. Prepubertal arsenic exposure alters phosphoproteins profile, quality, and fertility of epididymal spermatozoa in sexually mature rats [J]. *Toxicology*, 2021, 460: 152886.
- [13] Xu R F, Chen Y, Wang Z J, et al. Phosphoproteomics identifies significant biomarkers associated with the proliferation and metastasis of prostate cancer [J]. *Toxins*, 2021, 13(8): 554.
- [14] Huang R S, Guo F, Li Y P, et al. Activation of AMPK by triptolide alleviates nonalcoholic fatty liver disease by improving hepatic lipid metabolism, inflammation and fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2021, 92: 153739.
- [15] 毕成, 徐瑞成, 邹爽, 等. 华蟾毒配基抑制组蛋白乙酰化诱导肝癌细胞死亡的机制 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(23): 4-8.
- [16] Huang S J, Zuo M T, Qi X J, et al. Phosphoproteomics reveals NMDA receptor-mediated excitotoxicity as a key signaling pathway in the toxicity of gelsenicine [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 156: 112507.
- [17] Eisenstein M. Seven technologies to watch in 2022 [J]. *Nature*, 2022, 601(7894): 658-661.
- [18] Eckert M A, Coscia F, Chryplewicz A, et al. Proteomics reveals NNMT as a master metabolic regulator of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 723-728.
- [19] Mund A, Coscia F, Kriston A, et al. Deep Visual Proteomics defines single-cell identity and heterogeneity [J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(8): 1231-1240.
- [20] Li J, Ma J, Zhang Q Y, et al. Spatially resolved proteomic map shows that extracellular matrix regulates epidermal growth [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4012.
- [21] Greve H J, Dunbar A L, Lombo C G, et al. The bidirectional lung brain-axis of amyloid- $\beta$  pathology: Ozone dysregulates the peri-plaque microenvironment [J]. *Brain*, 2023, 146(3): 991-1005.
- [22] Yang M X, Unsuhay D, Hu H, et al. Nano-DESI mass spectrometry imaging of proteoforms in biological tissues with high spatial resolution [J]. *Anal Chem*, 2023, 95(12): 5214-5222.
- [23] Tan X Y, He Q X, Pei Z Q, et al. Rapid visual characterization of alkaloid changes in traditional processing of Tibetan medicine *Aconitum pendulum* by high-performance thin-layer chromatography coupled with desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1104473.
- [24] 赵杰, 冯素香. 空间代谢组学在中药研究中的应用 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6569-6579.

- [25] Fox B W, Schroeder F C. Toward spatially resolved metabolomics [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(10): 1039-1040.
- [26] Petras D, Jarmusch A K, Dorrestein P C. From single cells to our planet-recent advances in using mass spectrometry for spatially resolved metabolomics [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, 36: 24-31.
- [27] Chughtai K, Heeren R M A. Mass spectrometric imaging for biomedical tissue analysis [J]. *Chem Rev*, 2010, 110(5): 3237-3277.
- [28] Wang Z H, He B S, Liu Y Q, *et al.* *In situ* metabolomics in nephrotoxicity of aristolochic acids based on air flow-assisted desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(6): 1083-1093.
- [29] Li P, Tian Y Q, Du M Y, *et al.* Mechanism of rotenone toxicity against *Plutella xylostella*: New perspective from a spatial metabolomics and lipidomics study [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(1): 211-222.
- [30] Hassan R, Hobloss Z, Myllys M, *et al.* Acetaminophen overdose causes a breach of the blood-bile barrier in mice but not in rats [J]. *Arch Toxicol*, 2024, 98(5): 1533-1542.
- [31] 魁宏倩, 刘传鑫, 王强, 等. 内源性小分子酚类物质研究进展及“酚组学”的提出 [J]. *药学学报*, 2024, 59(2): 336-349.
- [32] Zeng H T, Su S L, Xiang X, *et al.* Comparative analysis of the major chemical constituents in *Salvia miltiorrhiza* roots, stems, leaves and flowers during different growth periods by UPLC-TQ-MS/MS and HPLC-ELSD methods [J]. *Molecules*, 2017, 22(5): 771.
- [33] Shahzadi I, Ali Z, Bukhari S, *et al.* Possible applications of salvianolic acid B against different cancers [J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2020, 1(4): 218-238.
- [34] Hao D C, Xiao P G. Impact of drug metabolism/pharmacokinetics and their relevance upon salviabased drug discovery [J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(12): 1071-1084.
- [35] Lu J L, Zeng X S, Zhou X, *et al.* Molecular basis underlying hepatobiliary and renal excretion of phenolic acids of *Salvia miltiorrhiza* roots (Danshen) [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 911982.
- [36] Punshon T, Ricachenevsky F K, Hindt M, *et al.* Methodological approaches for using synchrotron X-ray fluorescence (SXRF) imaging as a tool in ionomics: Examples from *Arabidopsis thaliana* [J]. *Metallomics*, 2013, 5(9): 1133-1145.
- [37] Su C L, Jiang Y J, Li F F, *et al.* Investigation of subcellular distribution, physiological, and biochemical changes in *Spirodela polyrrhiza* as a function of cadmium exposure [J]. *Environ Exp Bot*, 2017, 142: 24-33.
- [38] Lopes C A Jr, Mazzafera P, Arruda M A Z. A comparative ionomic approach focusing on cadmium effects in sunflowers (*Helianthus annuus* L.) [J]. *Environ Exp Bot*, 2014, 107: 180-186.
- [39] Stich B, Benke A, Schmidt M, *et al.* The maize shoot ionome: Its interaction partners, predictive power, and genetic determinants [J]. *Plant Cell Environ*, 2020, 43(9): 2095-2111.
- [40] Feng X M, Han L, Chao D Y, *et al.* Ionomic and transcriptomic analysis provides new insight into the distribution and transport of cadmium and arsenic in rice [J]. *J Hazard Mater*, 2017, 331: 246-256.
- [41] 曾晋, 臧敏, 张瑞琪, 等. 水稻幼苗对 As (III) 胁迫差异响应的离子组学研究 [J]. *农业环境科学学报*, 2023, 42(3): 511-519.
- [42] 马瑜璐, 房方, 刘圣金, 等. 金属组学研究概况及其在矿物药研究中的应用前景 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(9): 2142-2148.
- [43] Aschner M, Palinski C, Sperling M, *et al.* Imaging metals in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Metallomics*, 2017, 9(4): 357-364.
- [44] Stanton J E, Malijauskaite S, McGourty K, *et al.* The metallome as a link between the “omes” in autism spectrum disorders [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 695873.
- [45] Jia H W, Yuan X M, Liu S, *et al.* Integrated renal metabolomic and metallomic profiling revealed protective effect and metabolic mechanism of Gushudan on glucocorticoid-induced osteoporotic rat based on GC-MS and ICP-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 193: 113705.
- [46] Zhao Q, Huang J F, Cheng Y, *et al.* Polyamine metabolism links gut microbiota and testicular dysfunction [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 224.
- [47] Meng H H, Xu D, Wang Q, *et al.* Maintaining immune homeostasis with *Coptis chinensis* water extract to mitigate sepsis severity via modulating gut microbiome and metabolism [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 236: 115719.
- [48] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, *et al.* Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [49] 孔春雨, 莫展豪, 程斯文, 等. 基于多序列 MRI 影像组学模型预测脑膜瘤组织学分型的价值 [J]. *中国实验诊断学*, 2024, 28(3): 278-286.

- [50] Hassaninejad H, Abdollahi H, Abedi I, *et al.* Radiomics based predictive modeling of rectal toxicity in prostate cancer patients undergoing radiotherapy: CT and MRI comparison [J]. *Phys Eng Sci Med*, 2023, 46(4): 1353-1363.
- [51] Mei Y J, Yang G X, Guo Y H, *et al.* Parametric MRI detects aristolochic acid induced acute kidney injury [J]. *Tomography*, 2022, 8(6): 2902-2914.
- [52] Shin S H, Wendland M F, Wang J, *et al.* Noninvasively differentiating acute and chronic nephropathies via multiparametric urea - CEST, nuclear overhauser enhancement - CEST, and quantitative magnetization transfer MRI [J]. *Magnetic Resonance Med*, 2023, 89(2): 774-786.
- [53] 尹君. 基于超连续谱的时间分辨 CARS 方法及技术研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [54] Cutshaw G, Uthaman S, Hassan N, *et al.* The emerging role of Raman spectroscopy as an omics approach for metabolic profiling and biomarker detection toward precision medicine [J]. *Chem Rev*, 2023, 123(13): 8297-8346.
- [55] 廖晴. 雄黄炮制前后化学组成变化情况及毒/效关系初探 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [56] 王玉田, 曹丽芳, 杨哲, 等. 基于 FTIR, FT-Raman 的脱毒繁育和硫磺熏制祁菊花的药用成分分析研究和光谱表征 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2016, 36(9): 2780-2783.
- [57] 胡淑荣, 应光耀, 胡玉莉, 等. 赭曲霉毒素 A 快速检测方法研究进展及其在中药中的应用前景 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(11): 2032-2037.
- [58] Kong S N, Ou S, Liu Y, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy analysis of *Astragalus* saponins and identification of metabolites after oral administration in rats by ultrahigh-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828449.
- [59] Liu D S, Wan J H, Liu Z Z, *et al.* Determination of cadmium induced acute and chronic reproductive toxicity with Raman spectroscopy [J]. *Lasers Med Sci*, 2020, 35(9): 1919-1926.
- [60] Shamsi S, Alagan A A, Sarchio S N E, *et al.* Synthesis, characterization, and toxicity assessment of pluronic F127-functionalized graphene oxide on the embryonic development of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 8311-8329.
- [61] 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(12): 3776-3784.
- [62] Duan J, Sun J, Jiang T, *et al.* Podophyllotoxin-mediated neurotoxicity via the microbiota-gut-brain axis in SD rats based on the toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Sci Total Envir*, 2024, 907: 168106.
- [63] Kong J, Kui H, Tian Y, *et al.* Nephrotoxicity assessment of podophyllotoxin-induced rats by regulating PI3K/Akt/mTOR-Nrf2/HO1 pathway in view of toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Envir Safety*, 2023, 264: 115392.
- [64] Liu C, Zhang C, He T, *et al.* Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dysosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Envir Safety*, 2020, 190: 110073.
- [65] 孔娇, 田悦, 刘传鑫, 等. “量-权-证”网络毒理学的提出与应用: 以八角莲醇提液致肝毒性为例 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 511-527.

[责任编辑 潘明佳]